

# Endocarditis reumatoidea

## Rheumatoid endocarditis

JUAN MANUEL ANAYA, JOSÉ A. CADENA, LUIS AURELIO DÍAZ  
MEDELLÍN, COLOMBIA

### Resumen

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica en la que el compromiso extra-articular es común. El compromiso cardíaco, aunque frecuente, es usualmente asintomático. En este reporte, describimos dos pacientes con AR que presentaron compromiso valvular cardíaco, uno de los cuales requirió reemplazo. En ambos casos, la administración de etanercept permitió el control de la enfermedad articular y extra-articular. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 205-208*)

**Palabras clave:** *endocarditis, artritis reumatoidea, valvulopatía.*

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease in which the extra-articular involvement is not uncommon. Cardiac compromise may be frequent although most often is clinically silent.

Herein we describe two cases of RA-related endocarditis, one of which required valve replacement. Etanercept was useful in controlling both articular and extra-articular RA compromise. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 205-208*)

**Keywords:** *endocarditis, rheumatoid arthritis, valvulopathy.*

Dr. Juan-Manuel Anaya, investigador asociado, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), y profesor titular, Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín; Dr. José A. Cadena, médico investigador, CIB; Dr. Luis Aurelio Díaz, residente de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, rotante CIB y Unidad de Reumatología, CUB, Medellín.

Correspondencia: Dr. Juan-Manuel Anaya, MD, Corporación para Investigaciones Biológicas, Cra. 72-A No 78-B-141, Medellín, Colombia, Tel: 441-08-55, 441-88-46, Fax: 441-55-14  
e-mail: janaya@cib.org.co

Recibido: 19/06/03. Aceptado: 11/11/03

### Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, con compromiso clásicamente articular, de etiología desconocida, con una prevalencia mundial de aproximadamente el 1% (1). La AR puede afectar múltiples órganos adicionales, dando lugar a las manifestaciones extraarticulares (MEA) (1).

El compromiso cardíaco en la AR es común (2). Fue descrito en 1881 cuando Charcot describió la pericarditis asociada a la enfermedad. En 1941, Baggenstoss y Rosenberg describieron nódulos cardíacos asociados a la AR (citado en ref. 2). El compromiso cardíaco en la AR es generalmente silente, sin embargo puede afectar tanto el pericardio, el endocardio como el miocardio (Tabla 1). Su incidencia es mucho mayor en pacientes de sexo masculino y en aquellos con títulos altos de factor reumatoideo (FR) (3).

De otra parte, la AR se asocia con enfermedad cardiovascular, la cual es favorecida por la síntesis aumentada y

prolongada de citoquinas proinflamatorias, niveles séricos elevados de homocisteína y bajos de lipoproteínas de alta densidad, característicos de la AR (4).

En este artículo, reportamos dos pacientes con AR que desarrollaron endocarditis reumatoidea, y discutimos las características generales de esta complicación.

### Pacientes

Caso 1. Mujer de 45 años de edad, consultó en marzo de 1997 con una historia de AR, FR positivo, sin manifestaciones extra-articulares, diagnosticada 20 años antes, en manejo con metilprednisolona 4 mg/día vía oral. Su motivo de consulta fue una exacerbación de su enfermedad de base, caracterizada por dolor inflamatorio poliarticular y simétrico, comprometiendo las articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y con rigidez matinal mayor de 2 horas. Al examen físico, la paciente presentaba 6 articulaciones inflamadas, con disminución de la fuerza de

**Tabla 1.** Prevalencia del compromiso cardíaco en pacientes con AR en función del método de detección (adaptado de referencia 3).

	Autopsia	Ecocardiografía	Examen clínico
Pericarditis, %	11-50	20-40	1-4
Miocarditis, %	30	Raro	Raro
Endocarditis, %			
Enfermedad valvular	6-50	30-40	Raro
Lesiones cardíacas	30-50	30-50	1-6

presión y atrofia de los músculos interóseos. El examen cardiopulmonar era normal. Se le prescribió meloxicam 15 mg/día y aumento de la metilprednisolona a 8 mg/día, y se solicitaron pruebas de laboratorio para evaluar funciones renal y hepática. Al mes siguiente la paciente asistió a la cita de seguimiento con una pobre respuesta terapéutica. Se le prescribió metotrexate con incrementos subsecuentes de la dosis hasta alcanzar 20 mg VO semanales, y ácido fólico 1 mg/día. En los meses siguientes, presentó múltiples exacerbaciones que requirieron infiltraciones locales con esteroides.

En noviembre de 1997, se encontró un soplo sistólico grado I/IV en el foco aórtico irradiado al cuello y a los otros focos, acompañado de edema pretibial grado I/IV. Se le realizó un ecocardiograma transtorácico que reportó la presencia de una válvula aórtica, trivalva engrosada, con prolapso moderado, insuficiencia grado II/IV y con gradiente máximo sistólico de 20 mmHg; la válvula mitral presentaba prolapso moderado y tabiques septales íntegros; el ventrículo izquierdo se observó hipertrófico de manera excéntrica, pero sin alteraciones en la contractilidad. La fracción de eyección fue del 62%. Se observó también una hipertensión venocapilar, aunque no fue cuantificada. Debido a estos hallazgos se le inició Captopril 25 mg tres veces al día.

En marzo de 1999 el edema pretibial había progresado a grado II/IV y presentaba disnea paroxística nocturna, ortopnea y disnea en reposo. Se le inició beta metil-digoxina 0.25 mg/día y aspirina 100 mg/día.

Se realizó un nuevo ecocardiograma que reveló una cardiomegalia importante, con dilatación de las cavidades izquierdas, un índice de masa miocárdica y estrés sistólicos aumentados, una fracción de eyección del 55%, insuficiencia valvular aórtica masiva, insuficiencia mitral grado III/IV, insuficiencia valvular tricuspídea grado II/IV, presión de arterial pulmonar de 64 mmHg y una disminución global de la motilidad. La cateterización cardíaca demostró arterias coronarias normales y coincidió en los otros datos con la ecocardiografía. La tipificación del HLA mostró los alelos DRB1 \*0404/\*0302, DQB1\*0401/\*06.

Durante abril de 1999, la capacidad funcional y el estado clínico de la paciente siguieron deteriorándose por lo cual fue llevada a cirugía donde le practicaron un reemplazo biológico de las válvulas mitral y aórtica (Clínica Cardiovas-

cular Santa María de Medellín). El estudio patológico del tejido valvular extirpado reveló la presencia de nódulos reumatoideos en la válvula aórtica y cambios degenerativos en la válvula mitral.

Después de la cirugía la paciente fue dada de alta con metilprednisolona 4 mg/día VO, celecoxib 200 mg dos veces al día, aspirina 100 mg/día, beta metil digoxina 0.25 mg/día y omeprazole 20 mg/día. Clínicamente, la presencia de nódulos cardíacos se relacionó con el inicio del metotrexate, por lo cual éste fue cambiado por pulsos de ciclofosfamida (1 g IV mensual), sin obtenerse mejoría importante al cabo de cuatro meses, por lo tanto se prescribió etanercept 25 mg SC dos veces por semana. La paciente presentó una excelente respuesta terapéutica. La paciente se benefició, en el último año, de cirugías reconstructivas de ambas manos. El control realizado en octubre de 2003 mostró que su AR estaba en remisión clínica.

**Caso 2.** Paciente de 42 años, sexo masculino, remitido para evaluación y manejo en enero de 1999, con una historia de tres años de evolución de dolor articular inflamatorio que comenzó en su hombro derecho para después comprometer rodillas, articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, de manera simétrica y acompañado de derrame articular con rigidez matinal de 1 hora. El FR era positivo (128 IU/ml) y la eritrosedimentación estaba acelerada (73 mm/h). Los niveles de testosterona, ácido úrico, y hormona estimulante de la tiroides, así como el hemograma y las pruebas de función hepática y renal estuvieron dentro de los límites de la normalidad.

El paciente había sido diagnosticado con AR dos años antes, tratado con metotrexate 7.5 mg/semana VO y diclofenaco 50 mg tres veces al día VO. Al momento del ingreso presentaba un pobre estado funcional (IV/V), con 19 articulaciones inflamadas, una importante disminución de la fuerza de presión y nodulosis en codos, por lo cual se hospitalizó. Fue manejado con pulsos de metilprednisolona IV (500 mg/día por 3 días), infiltraciones intraarticulares de esteroides en rodillas, e incremento de la dosis de metotrexate a 12.5 mg/semana. Durante la hospitalización se le diagnosticó una epiescleritis bilateral y un derrame pleural izquierdo que, después de toracentesis, se encontró que estaba relacionado con la actividad de la AR (exudado estéril). Posteriormente se le realizó una tomografía de tórax en la que se observó una pequeña área apical fibrótica izquierda sin evidencia de infiltrados pulmonares. Se realizaron estudios para VIH, y tuberculosis (incluyendo lavado broncoalveolar y cultivos) que fueron negativos. La epiescleritis fue tratada con flurbiprofén local y esteroides tópicos.

El paciente presentó una mejoría parcial y fue dado de alta. El control posterior, a los dos meses, reveló una AR todavía activa, con 7 articulaciones inflamadas. Debido a la pobre mejoría y al deterioro funcional, se asoció ciclofosfamida (1 g IV mensual durante 6 meses). Después, se adicionó

azatioprina 100 mg/día. El paciente siguió requiriendo de hospitalizaciones para el control del dolor y nuevos pulsos de esteroides. El metotrexate se aumentó hasta 20 mg/semanales SC sin obtenerse mejoría satisfactoria.

En Septiembre de 2000 se encontró un soplo cardíaco diastólico grado II/IV en los focos aórtico y mitral. En la ecocardiografía no se observaron alteraciones en el tamaño de las cavidades, la fracción de eyección fue del 60%, con esclerosis valvular aórtica e insuficiencia grado II/IV, así como insuficiencia mitral leve. No se demostró compromiso pericárdico o de la vasculatura pulmonar. El gasto cardíaco fue calculado en 5,952 litros/minuto.

Debido a la persistencia del compromiso articular y extraarticular, al paciente se le prescribió etanercept 25 mg SC dos veces por semana, prednisona 10 mg qd, Captopril 25 mg dos veces al día y naproxeno 500 mg dos veces al día, con suplementación en vitamina D y calcio. El paciente presentó una mejoría marcada de su estado general. En el transcurso del último año ha necesitado dos infiltraciones locales (en codo derecho y rodilla izquierda). Durante el último control, en octubre de 2003, se observó la ausencia de sinovitis activa y un estado funcional de I/V.

### Discusión

Reportamos dos pacientes con AR, seropositivos para el FR, con nodulosis y compromiso valvular cardíaco. En uno de ellos la nodulosis fue responsable de la endocarditis, y confirmada por patología.

La endocarditis reumatoidea usualmente compromete la válvula mitral, seguida en frecuencia por la válvula aórtica, tricúspide y pulmonar. Este patrón de compromiso se relaciona principalmente con la carga de presión que las válvulas soportan, con un mayor daño asociado a una mayor presión (2).

La nodulosis cardíaca asociada a la AR es rara y tiene una presentación clínica variable. Puede presentarse como masas intracardiacas que simulan mixomas auriculares, o bien como masas que obliteran la cavidad ventricular derecha (2,5). Se ha demostrado, mediante ecocardiografía transtorácica y transesofágica, una prevalencia aumentada de disfunción valvular, tanto aórtica, mitral y tricúspide, en el 83% de los pacientes con AR, comparado con un 53% de los controles, aunque casi nunca con repercusiones clínicamente significativas (6).

Iveson *et al.* (7), revisaron 22 casos de nódulos reumatoideos de la válvula aórtica reportados. Ellos observaron una asociación entre el compromiso aórtico y mitral, así como una asociación entre el compromiso aórtico y la presencia de epiescleritis. El 78% de los pacientes con nodulosis reumatoidea en la válvula aórtica presentaban AR severa con nodulosis subcutánea (7). Desde el punto de vista ecocardiográfico, el engrosamiento valvular es uno de los patrones clásicos de compromiso cardíaco en pacientes con AR (8). En relación con lo anterior, el segundo paciente que reportamos presentó una nodulosis subcutánea y epiescleritis asociadas con el compromiso valvular cardíaco.

El primero de los pacientes aquí presentados desarrolló falla cardíaca secundaria a incompetencia valvular, causada por la inflamación crónica y la deformidad secundaria. El tiempo de aparición de esta complicación es variable y la evolución, después del diagnóstico, se caracteriza por el empeoramiento subsiguiente de la función miocárdica. En ese paciente (caso 1) el tiempo transcurrido entre la detección del compromiso valvular y la falla cardíaca fue de 15 meses. Durante este tiempo, el tratamiento para su enfermedad reumatoidea no fue eficaz. Por el contrario, el segundo paciente presentado presentó mejoría clínica de su AR y estabilización de su compromiso cardíaco luego de tratamiento con etanercept. Lo anterior sugiere que el compromiso valvular en la AR, una vez manifiesto clínicamente, puede llevar hacia falla cardíaca, salvo si se trata tempranamente con terapias que sean eficaces tanto a nivel articular como extra-articular. No obstante, no hay evidencia en favor de ningún tratamiento para el compromiso valvular en pacientes con AR. Sin embargo, y tal como lo observamos en el primero de nuestros pacientes, el metotrexate puede favorecer el compromiso cardíaco por nodulosis reumatoidea acelerada asociada a su uso (NRAAM), un síndrome que se caracteriza por la aparición de nódulos reumatoideos en pacientes tratados con este medicamento y sin historia previa de nodulosis (9). Este síndrome puede comprometer las válvulas aórticas, mitral y tricúspide llevando a la aparición de soplos cardíacos debido a la regurgitación valvular. El NRAAM se ha asociado con el alelo HLA-DRB1\*0401 (9). El estudio de HLA se realizó sólo en el primer paciente, y reveló la presencia del DRB1\*0404 y no del \*0401. En este sentido, la baja prevalencia del DRB1\*0101 en nuestros pacientes con AR (10) podría no sólo explicar la escasa frecuencia de NRAAM en nuestra población, sino implicar la participación de otros factores en el desarrollo de la nodulosis reumatoidea, asociada o no al metotrexate. La actividad articular de la AR no se correlaciona con la aparición del NRAAM, los pacientes pueden haber respondido al metotrexate, desde el punto de vista articular, pero presentar nodulosis, usualmente en manos (11,12).

La NRAAM debe ser considerada en los pacientes en quienes aparece nodulosis después del inicio del metotrexate y se debe tener en cuenta que, aunque suele limitarse a los dedos, también puede comprometer múltiples órganos. Se ha sugerido que las manifestaciones extra-articulares de la AR pueden ser empeoradas por el metotrexate en pacientes con nodulosis previa. De manera anecdótica, se ha observado que la terapia con hidroxiquina o D-penicilamina podría ser útil para la NRAAM (11,13). La azatioprina, otro inmunosupresor utilizado para el tratamiento de la AR, no parece inducir nodulosis (12).

En nuestros pacientes observamos un efecto benéfico del etanercept, el receptor soluble p75 del factor de necrosis tumoral alfa, tanto sobre la enfermedad articular como en el control de las manifestaciones extra-articulares, incluyendo la nodulosis. A pesar de que algunos han observado que

este medicamento favorece la aparición de nodulosis (14), otros no han registrado aumento de esta manifestación en un número importante de pacientes tratados con etanercept (15). Nuestra experiencia coincide con esta última observación.

Cuando existe compromiso valvular por AR el reemplazo ofrece una posibilidad de mejoría clínica en los pacientes con disfunción ventricular reversible. Se requiere balancear el riesgo de la cirugía contra el beneficio clínico esperado. En todos los casos, se recomienda la prescripción de Captopril y un manejo conjunto con cardiología para decidir el momento oportuno para el reemplazo valvular (3). Cuando dicha intervención está indicada, se sugiere evitar las prótesis mecánicas. La anticoagulación prolongada podría estar relativamente contraindicada (16), dado que los pacientes con AR son multimedicados, con riesgo de enfermedad ácido péptica, y en quienes la anticoagulación podría favorecer el sangrado digestivo (16). La decisión del tipo de válvula debe balancear la durabilidad de la válvula frente a evitar la anticoagulación prolongada (16).

### Referencias

1. **Ahmed M, Abdel-Nasser, Jhohannes J, Rasker, Hans A, Valkenburg.** Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 1997; **27**: 123-140.
2. **Eric M. Chand, Lawrence J. Freant and Joseph W. Rubin.** Aortic Valve Rheumatoid Nodules Producing Clinical Aortic Regurgitation and a Review of the literature. *Cardiovas Pathol* 1999; **8**: 333-338.
3. **Kítas G, Banks M J, Bacon P B,** Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med* 2001; **1**: 18-21.
4. **Van Doornum S, McColl G, Wicks IP,** Accelerated atherosclerosis; An extra-articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 862-873.
5. **Abbas A, Byrd B.** Right-side heart failure due to right ventricular cavity obliteration due to rheumatoid nodules. *Am J Cardiol.* 2000; **86**: 711-712.
6. **Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthélémy B, Rat AC, Boissiere MC.** Cardiac Manifestations of Rheumatoid Arthritis: A case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Care Res* 2001 ; **45**:129-135.
7. **Iveson JM, Thadani U, Ionescu M, Wright V.** Aortic valve incompetence and replacement in RA. *Ann Rheum Dis* 1975; **34**: 312-20.
8. **Corrao S, Salli L, Arnone S, Scaglione R, Amato V, Cecala M, Licata A, Licata G.** Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995; **16**:253-256.
9. **Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, Ahn C, Reveille JD.** The HLA-DRB1 \*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 caucasian patients with rheumatoid arthritis *Medicine (Baltimore)* 2001; **80**: 271-278.
10. **Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Arcos-Burgos M.** Rheumatoid arthritis association in Colombian population is restricted to HLA-DRB1 \*04 QRRAA alleles. *Genes Immun* 2002; **3**: 56-58.
11. **Combe B, Didry C, Gutierrez M, Anaya JM, Sany J.** Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Eur J Med* 1993; **2**:153-156
12. **Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, Fast JH, Assmann KJ, van de Putte LB.** Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992; **19**: 867-871.
13. **Dash S, Seibold JR, Tiku ML.** Successful treatment of methotrexate induced nodulosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1999; **26** :1396-1399.
14. **Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI.** Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; **47**:445-449.
15. **Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jørgensen C, Daures JP, Sany J.** Effect of etanercept on tenosynovitis and nodules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; **46**:559-560.
16. **Levine A J, Dimitri WR, Bonser RS.** Aortic regurgitation in rheumatoid arthritis necessitating aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; **15**: 213-214.